

Hermann Stetter und Volkhard Tillmanns

Über Verbindungen mit Urotropin-Struktur, II¹⁾

Darstellung und Fragmentierung der 5.7-Dibrom-adamantan-carbonsäure-(2)

Aus dem Institut für Organische Chemie der Technischen Hochschule Aachen

(Eingegangen am 1. Oktober 1971)

Es wird eine neue, ergiebige Synthese der Adamantan-carbonsäure-(2) (**5**), ausgehend von Adamantanon (**1**), beschrieben. Durch katalytische Bromierung der Säure in flüssigem Brom erhält man die 5.7-Dibrom-adamantan-carbonsäure-(2) (**6**). Der Beweis für die Substitution in der 5- und 7-Stellung gelingt durch alkalische Fragmentierung von **6** zur 7-Oxo-3-methylen-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (**7**) und anschließende Ozonolyse zur 3.7-Dioxo-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (**8**). Das Fragmentierungsprodukt **7** dient als Ausgangssubstanz für Ringschlüsse zu 1.3.6-trisubstituierten Adamantanderivaten (**11–13**).

Compounds with Urotropin Structure, II¹⁾

Preparation and Fragmentation of 5.7-Dibromoadamantane-2-carboxylic Acid

A new, productive synthesis of adamantane-2-carboxylic acid (**5**) starting with adamantanone (**1**) is described. Catalytic bromination of the acid in liquid bromine leads to 5.7-dibromoadamantane-2-carboxylic acid (**6**). The proof of the substitution in the 5- and 7-positions is successfully furnished by alkaline fragmentation of **6** to 3-methylene-7-oxobicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (**7**) and subsequent ozonolysis to 3.7-dioxobicyclo[3.3.1]nonane-9-carboxylic acid (**8**). The fragmentation product **7** serves as starting material for ring closures to 1.3.6-trisubstituted adamantane derivatives (**11–13**).

Bei der ionischen, mit AlBr_3 katalysierten Bromierung der Adamantan-carbonsäure-(1) wurde schon früher in selektiver Reaktion 3-Brom-adamantan-carbonsäure-(1) erhalten²⁾.

Für Untersuchungen über das Substitutionsverhalten der Adamantan-carbonsäure-(2) (**5**) bei analogen Bromierungsbedingungen suchten wir nach einem neuen, präparativ ergiebigeren Syntheseweg zu **5**. Die bisherigen Synthesen³⁾ sind entweder recht aufwendig oder führen zu Gemischen der Adamantan-carbonsäure-(1) und -(2).

Die neue Synthese gelang uns in vier Stufen, wobei das nach *Schlatmann*⁴⁾ leicht zugängliche Adamantanon (**1**) als Ausgangsmaterial diente. Durch Umsetzung mit

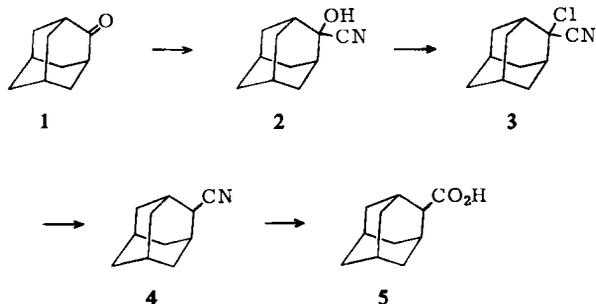
¹⁾ XLVIII. Mitteil.: H. Stetter und E. Smulders, Chem. Ber. 104, 917 (1971).

²⁾ H. Stetter und J. Mayer, Chem. Ber. 95, 667 (1962).

³⁾ H. Stetter und H. Held, Liebigs Ann. Chem. 658, 151 (1962); J. Burkhard, J. Vais und S. Landa, Z. Chem. 9, 29 (1969); J. Scharp, H. Wynberg und J. Strating, Recueil Trav. chim. Pays-Bas 89, 18 (1970).

⁴⁾ H. W. Geluk und J. L. M. A. Schlatmann, Chem. Commun. A 1967, 426; Tetrahedron [London] 24, 5361 (1968).

Blausäure erhielten wir quantitativ das Cyanhydrin **2**, das in siedendem Thionylchlorid in hohen Ausbeuten zum 2-Chlor-2-cyan-adamantan (**3**) umgesetzt wurde. Mit Zinkpulver/Essigsäure wurde das Halogen unter Erhaltung der Nitrilgruppe zum 2-Cyanadamantan (**4**) abgespalten. Dessen Verseifung in siedender, 48proz. Bromwasserstoffsäure führte zur gewünschten Adamantan-carbonsäure-(2) (**5**).

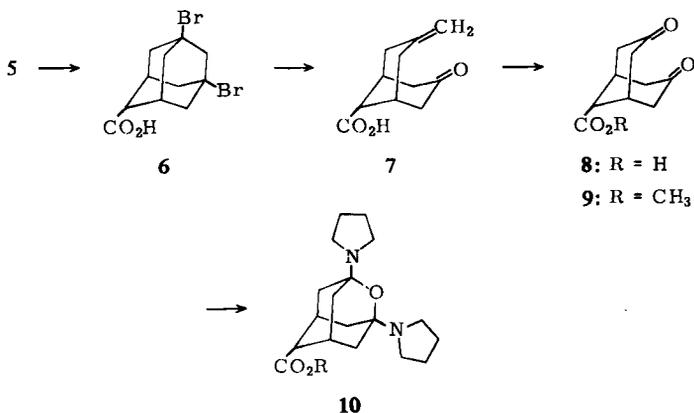


Die mit AlBr_3 katalysierte Bromierung von **5** in flüssigem Brom führte erst bei Anwendung eines größeren Katalysatorüberschusses und höherer Temperatur in einheitlichem Reaktionsverlauf zur 5.7-Dibrom-adamantan-carbonsäure **6**.

Analog der von *Gagneux* und *Meier*⁵⁾ beschriebenen Fragmentierung des 1.3-Dibrom-adamantans ließ sich auch **6** im alkalischen Medium fragmentieren.

Wir erhielten auf diese Weise in guter Ausbeute die 7-Oxo-3-methylen-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (**7**) und durch anschließende Ozonolyse die 3.7-Dioxo-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (**8**).

Der aus **8** mit Diazomethan leicht erhältliche Methylester **9** ließ sich mit Pyrrolidin unter Ringschluß zum 1.3-Di-pyrrolidino-6-methoxycarbonyl-2-oxa-adamantan (**10**) umsetzen, in Analogie zu den früher durchgeführten Reaktionen am Bicyclo[3.3.1]nonandion-(3.7)⁶⁾.

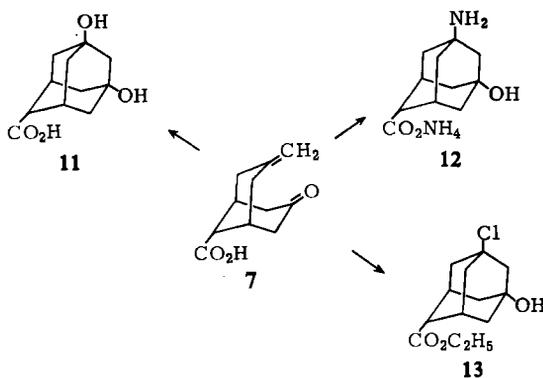


⁵⁾ A. R. *Gagneux* und R. *Meier*, *Tetrahedron Letters* [London] **1969**, 1365.

⁶⁾ H. *Stetter* und K. *Komorowski*, *Chem. Ber.* **104**, 75 (1971).

Das Fragmentierungsprodukt **7** diente als Ausgangssubstanz für die Synthese von neuen, 1,3,6-trisubstituierten Adamantan-Derivaten. Der Reaktionsverlauf stand im Einklang zu der von uns durchgeführten transularen Ringschlußreaktion zum 3-Methylen-bicyclo[3.3.1]nonan-(7)⁷⁾.

So erhielten wir durch Protonenkatalyse mit wäßrigen Säuren die 5,7-Dihydroxy-adamantan-carbonsäure-(2) (**11**). Bei Einwirkung von Chlorwasserstoff in absolutem Äthanol reagierte **7** in hoher Ausbeute zum 7-Chlor-5-hydroxy-adamantan-carbonsäure-(2)-äthylester (**13**). Durch Erhitzen einer ammoniakalischen Lösung von **7** im Einschlußrohr erhielten wir das Ammoniumsalz **12** der 7-Amino-5-hydroxy-adamantan-carbonsäure-(2).



Beschreibung der Versuche

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert und wurden im zugeschmolzenen Röhrchen bestimmt.

2-Hydroxy-2-cyan-adamantan (2): Eine Lösung von 30.00 g (0.20 Mol) *Adamantanon* (**1**)⁴⁾ in 300 ccm Äther wird mit einer Lösung von 42.00 g (0.64 Mol) *KCN* in 90 ccm Wasser bei 0° kräftig gerührt und tropfenweise mit halbkonz. *Salzsäure* bis zur sauren Reaktion versetzt. Nach beendeter Zugabe läßt man noch 1 Stde. rühren, trennt dann die Ätherphase ab und extrahiert die wäßr. Schicht noch einmal mit wenig Äther. Die vereinigten organischen Phasen werden über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Abziehen des Lösungsmittels erhält man 35.4 g weißes Festprodukt vom Schmp. 199–201°, hinreichend sauber für weitere Syntheseschritte. Analysenreine Substanz erhält man durch Sublimation bei 150°/0.1 Torr und anschließendes Umkristallisieren aus Benzin (80–100°). Ausb. 29.2 g (82.5%), Schmp. 205–206°.

$C_{11}H_{15}NO$ (177.2) Ber. C 74.54 H 8.53 N 7.90 Gef. C 74.69 H 8.26 N 7.78

2-Chlor-2-cyan-adamantan (3): Die Lösung von 35.4 g (0.20 Mol) rohem **2** in 240 ccm destilliertem *Thionylchlorid* wird unter Feuchtigkeitsausschluß 70 Stdn. unter Rückfluß erhitzt. Anschließend läßt man abkühlen und gießt zur Hydrolyse überschüssigen *Thionylchlorid* auf Eis. Nach mehrstündigem Stehenlassen scheidet sich ein weißes Festprodukt ab, das isoliert und bei 120°/0.2 Torr sublimiert wird. Nach Umkristallisieren aus Benzin (80–100°) erhält man 32.4 g (83%) Produkt vom Schmp. 179–180°.

$C_{11}H_{14}ClN$ (195.7) Ber. C 67.51 H 7.21 N 7.16 Gef. C 67.72 H 7.26 N 7.17

2-Cyan-adamantan (4): Zu einer Lösung von 39.2 g (0.20 Mol) **3** in 400 ccm Äthanol gibt man 48 ccm *Eisessig* sowie 60 ccm Wasser und erhitzt zum Sieden, fügt unter kräftigem

⁷⁾ H. Stetter, J. Gärtner und P. Tacke, Chem. Ber. **98**, 3888 (1965).

Rühren 24 g *Zinkstaub* zu, kocht 1/2 Stde. unter Rückfluß, filtriert heiß und engt das Filtrat über eine 50-cm-Vigreux-Kolonne auf die Hälfte ein. Nach dem Abkühlen gießt man auf 1 l Eiswasser, wobei das 2-Cyan-adamantan sofort ausfällt. Nach 1 Stde. saugt man scharf ab und sublimiert bei 100°/0.2 Torr. Ausb. 28.0 g (68%) mit Schmelzbereich 166–175°.

$C_{11}H_{15}N$ (161.2) Ber. C 81.93 H 9.38 N 8.69 Gef. C 79.24 H 9.24 N 8.42

Ein analysenreines Produkt konnte durch einfache Reinigungsmethoden nicht hergestellt werden. Das erhaltene Produkt eignet sich jedoch ohne Einschränkung zur Weiterverarbeitung.

Adamantan-carbonsäure-(2) (5): 10 g (62.0 mMol) **4** werden mit 25 ccm Eisessig und 100 ccm 48proz. *Bromwasserstoffsäure* unter gelegentlichem Umschütteln 2 Stdn. auf 80° erhitzt. Man steigert dann die Temp. auf 160° und hält sie 12 Stdn. lang ein. Beim Abkühlen auf 0° kristallisiert rohes **5** mit leicht rötlicher Farbe aus. Man saugt über ein säurefestes Filter ab und kristallisiert unter Zugabe von wenig Aktiv-Kohle um: 6.9 g (62%), Schmp. 143–144°.

$C_{11}H_{16}O_2$ (180.2) Ber. C 73.30 H 8.95 Gef. C 73.01 H 9.07

Während der Reaktion sublimiert eine weiße Substanz in den unteren Teil des Rückflußkühlers; es handelt sich dabei um Adamantan, das als Verunreinigung im 2-Cyan-adamantan enthalten war.

5.7-Dibrom-adamantan-carbonsäure-(2) (6): 90 ccm trockenes *Brom* (über Diphosphor-pentoxid destilliert) und 100 g wasserfreies *Aluminiumbromid* werden in einem 250-ccm-Dreihalskolben mit Rührer, Rückflußkühler und Dosiergerät⁸⁾ unter Feuchtigkeitsausschluß auf –30° gekühlt. Mit Hilfe des Dosiergeräts gibt man 25 g (138.7 mMol) **5** recht schnell zu, da bei dieser Temp. noch keine Bromierung stattfindet. Anschließend läßt man langsam auftauen, wobei die Bromierung einsetzt. Eine zu heftige Reaktion kann durch äußere Kühlung wieder gebremst werden. Wenn nach ca. 20 Min. eine Reaktionstemp. von 20° erreicht ist, erhitzt man stufenweise bis auf 100° und hält diese Temp. 12 Stdn. lang ein.

Man läßt erkalten, gießt sehr vorsichtig auf 400 ccm Eis und reduziert bei äußerer, intensiver Kühlung das überschüssige Brom mit SO₂ ohne Zusatz eines organischen Lösungsmittels. Man erhält eine braune Kristallmasse, die größere Mengen Al-Salze und Oxide enthält. Man saugt über einen Büchner-Trichter scharf ab, bis die Substanz nur noch wenig feucht ist. Die rohe Substanzmasse wird in einen 2-l-Einhalskolben übergeführt und mit 1.5 l Acetonitril und etwas Aktiv-Kohle versetzt. Man kocht 2 Stdn. unter Rückfluß und filtriert heiß. Der schwarze Filtrerrückstand wird noch zweimal mit je 500 ccm Acetonitril ausgekocht und die Lösung wie oben filtriert. Man läßt die Filtrate 24 Stdn. zum Kristallisieren stehen, saugt ab, engt die Mutterlauge auf ein Gesamtvolumen von 300 ccm ein und gewinnt so weiteres Produkt. Ausb. 34.2 g (73.8%), Schmp. 269–271°.

$C_{11}H_{14}Br_2O_2$ (338.1) Ber. C 39.08 H 4.17 Gef. C 38.99 H 4.33

7-Oxo-3-methylen-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (7): In einen 1-l-Stahlautoklaven mit Rührer gibt man 24.4 g (72.1 mMol) **6**, 13.6 g (0.34 Mol) *Natriumhydroxid*, 230 ccm Wasser und 230 ccm Dioxan. Man rührt 24 Stdn. bei 180°. Nach dem Abkühlen wird filtriert, das hellbraune Filtrat bei 50° i. Vak. fast bis zur Trockne eingengt und dann wieder mit 100 ccm Wasser versetzt. Unter Eiskühlung wird mit halbkonz. *Salzsäure* vorsichtig bis höchstens pH 3 angesäuert und sofort mit Äther 12 Stdn. perforiert. Anschließend wird die bräunliche Ätherlösung filtriert und das klare Filtrat bei leichtem Vak. bei 30° zur Trockne eingedampft. Das hellbraune Rohprodukt (9.4 g) wird mit wenig kaltem Äther digeriert. Schließlich kühlt man auf –70° ab und saugt scharf ab. Man wiederholt diesen Vorgang noch einmal und gelangt zu 8.8 g (62.8%) eines rein weißen Produktes vom Schmp. 144–147°.

$C_{11}H_{14}O_3$ (194.2) Ber. C 68.02 H 7.27 Gef. C 67.64 H 7.34

⁸⁾ siehe H. Stetter und C. Wulff, Chem. Ber. 93, 1369 (1960).

3.7-Dioxo-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9) (8): In einem Ozonolysegefäß, dessen Gasleitungsrohr in einer Glasfritte endet, werden 8.8 g (45.3 mMol) **7** in soviet wasserfreiem Methanol gelöst, daß bei -60° kein Produkt wieder ausfällt (ca. 150 ccm). Bei dieser Temp. wird O_3 eingeleitet, bis sich die Lösung tiefblau färbt. Man läßt auf Raumtemp. auftauen, gießt in ein Hydriergefäß, setzt 1 g Katalysator (5proz. *Pd/A-Kohle*) zu, hydriert bei 20° , bis kein *Wasserstoff* mehr aufgenommen wird (ca. 2 Stdn.), filtriert vom Katalysator ab, dampft das klare Filtrat bei 50° i. Wasserstrahlvak. zur Trockne ein, digeriert mit 20 ccm Äther, kühlt auf -70° , saugt scharf ab und erhält so 6.9 g (77.4%) einer weißen Substanz vom Schmp. $200-202^{\circ}$.

$C_{10}H_{12}O_4$ (196.2) Ber. C 61.21 H 6.17 Gef. C 61.30 H 6.19

3.7-Dioxo-bicyclo[3.3.1]nonan-carbonsäure-(9)-methylester (9): 7.85 g (40.0 mMol) **8** werden mit 100 ccm Äther versetzt. Man kühlt auf 0° ab und gibt portionsweise eine frisch bereitete, äther. *Diazomethan*-Lösung solange zu, bis die Reaktionsmischung leicht gelb gefärbt bleibt. Anschließend wird der Äther i. Vak. abgezogen, die zurückbleibende Festsubstanz mit wenig frischem Äther versetzt und auf -70° abgekühlt. Man saugt scharf ab und erhält 7.2 g (85.6%) **9** vom Schmp. $106-107^{\circ}$.

$C_{11}H_{14}O_4$ (210.2) Ber. C 62.84 H 6.71 Gef. C 63.07 H 6.84

1.3-Dipyrrolidino-6-methoxycarbonyl-2-oxa-adamantan (10): In einem 1-l-Einhalskolben werden 6.7 g (31.9 mMol) **9** in 500 ccm wasser- und protonenfreiem Chloroform gelöst, mit 14.7 g (0.20 Mol) wasserfreiem *Pyrrolidin* versetzt und 1.5 Stdn. am Wasserabscheider gekocht. Anschließend wird die klare, leicht gelbliche Lösung i. Wasserstrahlvak. bei 50° zur Trockne eingedampft. Man löst den Rückstand in wenig heißem, wasserfreiem Acetonitril, filtriert, läßt bei Raumtemp. kristallisieren, kühlt auf -30° , saugt scharf ab und erhält so 8.4 g (78%) Substanz vom Schmp. $119-120^{\circ}$.

$C_{19}H_{30}N_2O_3$ (334.4) Ber. C 68.23 H 9.04 N 8.38 Gef. C 68.40 H 8.93 N 8.29

5.7-Dihydroxy-adamantan-carbonsäure-(2) (11): Zu 1.94 g (10.0 mMol) **7** gibt man 50 ccm Wasser und 5 ccm konz. *Salzsäure* und erwärmt auf dem Wasserbad 15 Min. auf 90° . Anschließend destilliert man i. Vak. alles Lösungsmittel ab und kristallisiert den festen Rückstand aus wenig Wasser um. Man erhält 1.6 g (75.5%) **11** mit Schmp. $263-266^{\circ}$.

$C_{11}H_{16}O_4$ (212.2) Ber. C 62.25 H 7.60 Gef. C 62.17 H 7.59

7-Chlor-5-hydroxy-2-äthoxycarbonyl-adamantan (13): 1.94 g (10.0 mMol) **7** werden mit 50 ccm einer gesätt. Lösung von *Chlorwasserstoff* in wasserfreiem *Äthanol* versetzt. Unter Wärmeentwicklung erhält man eine klare Lösung. Nach 12stdg. Stehenlassen bei Raumtemp. unter Feuchtigkeitsausschluß destilliert man bei $80^{\circ}/12$ Torr alles Lösungsmittel ab und erhält so ein zähes, bräunliches Öl, das bei 0.1 Torr destilliert wird. Man erhält so 2.1 g (81.1%) eines klaren, zähflüssigen Öls mit $Sdp_{0.1} 147^{\circ}$.

$C_{13}H_{19}ClO_3$ (258.7) Ber. C 60.34 H 7.40 Gef. C 60.38 H 7.41

Ammoniumsalz 12 der 7-Amino-5-hydroxy-adamantan-carbonsäure-(2): 1.3 g (6.69 mMol) **7** werden mit 40 ccm konz. wäbr. *Ammoniak* im Einschlußrohr 48 Stdn. auf 130° erhitzt. Nach dem Abkühlen wird i. Vak. zur Trockne eingedampft. Man erhält eine leicht braune Substanz die sorgfältig pulverisiert und mit wenig wasserfreiem *Äthanol* versetzt wird. Man kühlt auf -50° und saugt scharf ab. Dieser Vorgang wird wiederholt, und man erhält 0.8 g **12**, Schmp. 320° .

$NH_4]C_{11}H_{16}NO_3$ (228.3) Ber. C 57.87 H 8.83 Gef. C 57.51 H 8.67